

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-246328

(43)公開日 平成11年(1999)9月14日

(51)Int.Cl.
A 61 K 7/00

識別記号

F I
A 61 K 7/00

C

審査請求 有 請求項の数23 OL (全12頁)

(21)出願番号 特願平10-359742
 (22)出願日 平成10年(1998)12月17日
 (31)優先権主張番号 9716181
 (32)優先日 1997年12月19日
 (33)優先権主張国 フランス (F R)

(71)出願人 391023932
 ロレアル
 LOREAL
 フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14
 (72)発明者 リヨネル ブルトン
 フランス国 78000 ヴェルサイユ, リュ
 ドウ サトリ, 14
 (72)発明者 フローレンス ジレール
 フランス国 75020 パリ, リュ ドウ
 メニルモンタン, 61
 (72)発明者 ベアトリス ルノー
 フランス国 94410 サンモーリス, リ
 ュ エドモン ノカル, 8ビス
 (74)代理人 弁理士 國田 吉隆 (外1名)

(54)【発明の名称】 化粧料におけるフロログルシノールの用途

(57)【要約】

【課題】 表皮の細胞増殖を容易にし、皮膚の再生を促し、若々しい外観に回復させることのできる化粧料を提供する。

【解決手段】 化粧品的に許容可能な媒体中に、有効量のフロログルシノール又はその誘導体の少なくとも1つを含有せしめる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 化粧品的に許容可能な媒体中に有効量のフロログルシノール又はその誘導体の少なくとも1種を含有してなる化粧料。

【請求項2】 フロログルシノール誘導体が、1, 3, 5-トリメトキシベンゼン、1, 3, 5-トリエトキシベンゼン、3, 5-ジメトキシフェノール又はタキシカチゲニン、5-メトキシ-1, 3-ベンゼンジオール又はフラメノール、3-ヒドロキシ-5-メトキシフェノール、1, 3, 5-トリフェノキシベンゼン、トリベンジル-0-β-グルコピラノシド又はフロリン、タキシカチン又はジメトキシフェニル-0-β-グルコピラノシド、アングスチオン、タスマノン、α-コシン、アスピジノール、フルポン、オイゲノン、レプトスペルモン、フェリシチン、セロブテン、フムロン、ルプロン、デサスピジン又はフロログルシノールの互変異性体(環状トリケトン)から選択されることを特徴とする請求項1に記載の化粧料。

【請求項3】 フロログルシノール又は1, 3, 5-トリメトキシベンゼンが使用されることを特徴とする請求項1又は2に記載の化粧料。

【請求項4】 フロログルシノール又はその誘導体が、化粧料の全重量に対して0.0001%~5%の範囲内の量で存在していることを特徴とする請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化粧料。

【請求項5】 フロログルシノール又はその誘導体が、化粧料の全重量に対して0.001%~2%の範囲の量で存在していることを特徴とする請求項1ないし4のいずれか1項に記載の化粧料。

【請求項6】 化粧品的に許容可能な媒体中に、フロログルシノール又はその誘導体の1種と脂質及び/又はコラーゲンの合成を刺激する少なくとも1種の生成物を含有する化粧料。

【請求項7】 脂質及び/又はコラーゲンの合成を刺激する生成物が、植物ホルモン又はケイ皮酸とその誘導体から選択されることを特徴とする請求項6に記載の化粧料。

【請求項8】 植物ホルモンがオーキシンであることを特徴とする請求項7に記載の化粧料。

【請求項9】 オーキシンが、インドール-3-酢酸(IAA)、4-クロロインドール-3-酢酸(4-C₁-IAA)、フェニル酢酸(PAA)、インドール-3-酢酸(IBA)、2, 4-ジクロロフェノキシ酢酸(2, 4-D)、α-ナフタレン酢酸(α-NAA)、β-ナフトキシ酢酸、インドールエタノール、インドールアセトアルデヒド及びインドールアセトニトリルから選択されることを特徴とする請求項8に記載の化粧料。

【請求項10】 オーキシンがβ-ナフトキシ酢酸であることを特徴とする請求項9に記載の化粧料。

【請求項11】 コラーゲンの合成を刺激する生成物が

10

20

30

40

50

ビタミンC又はその誘導体であることを特徴とする請求項6に記載の化粧料。

【請求項12】 化粧品的に許容可能な媒体中に1, 3, 5-トリメトキシベンゼン、β-ナフトキシ酢酸及びケイ皮酸を含有する請求項1ないし11のいずれか1項に記載の化粧料。

【請求項13】 脂質及び/又はコラーゲンの合成を刺激する生成物が、10⁻⁶%~10%の量であることを特徴とする請求項6ないし12のいずれか1項に記載の化粧料。

【請求項14】 脂質及び/又はコラーゲンの合成を刺激する生成物が、10⁻³%~5%の量であることを特徴とする請求項13に記載の化粧料。

【請求項15】 化粧料に用いられ、有効量のフロログルシノール又はその誘導体の少なくとも1種からなる、ケラチノサイトの増殖を刺激する薬剤。

【請求項16】 化粧料に用いられ、有効量のフロログルシノール又はその誘導体の少なくとも1種からなる、皮膚の再生を促進させるための薬剤。

【請求項17】 化粧料に用いられ、有効量のフロログルシノール又はその誘導体の少なくとも1種からなる、皮膚の時間生物学的及び/又は光誘発性加齢に抗するための薬剤。

【請求項18】 化粧料に用いられ、有効量のフロログルシノール又はその誘導体の少なくとも1種からなる、瘢痕形成を促進させるための薬剤。

【請求項19】 化粧料に用いられ、有効量のフロログルシノール又はその誘導体の少なくとも1種からなる、皮膚に対する更年期の影響に抗するための薬剤。

【請求項20】 フロログルシノールの誘導体が、1, 3, 5-トリメトキシベンゼン、1, 3, 5-トリエトキシベンゼン、3, 5-ジメトキシフェノール又はタキシカチゲニン、5-メトキシ-1, 3-ベンゼンジオール又はフラメノール、3-ヒドロキシ-5-メトキシフェノール、1, 3, 5-トリフェノキシベンゼン、トリベンジル-0-β-グルコピラノシド又はフロリン、タキシカチン又はジメトキシフェニル-0-β-グルコピラノシド、アングスチオン、タスマノン、α-コシン、アスピジノール、フルポン、オイゲノン、レプトスペルモン、フェリシチン、セロブテン、フムロン、ルプロン、デサスピジン又はフロログルシノールの互変異性体(環状トリケトン)から選択されることを特徴とする請求項15ないし19のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項21】 フロログルシノール又は1, 3, 5-トリメトキシベンゼンからなることを特徴とする、請求項15ないし20のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項22】 フロログルシノール又はその誘導体が、化粧料の全重量に対して0.0001%~5%の範囲の量であることを特徴とする請求項15ないし21のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項23】 フロログルシノール又はその誘導体が、化粧料の全重量に対して0.001%~2%の範囲の量であることを特徴とする請求項22に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、化粧品的に許容可能な媒体にフロログルシノール又はその誘導体を少なくとも含有せしめた化粧料に関する。また、本発明は、表皮の再生を促進するための化粧料におけるフロログルシノール又はその誘導体の用途にある。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 皮膚は体とその周囲との間の物理的障壁を構成している。皮膚は表皮と真皮の二つの組織からなる。真皮は表皮に対するしっかりととした支持部となっている。真皮はまた栄養成分でもある。真皮は、主として線維芽細胞と細胞外マトリックスとからなり、細胞外マトリックス自体は主にコラーゲンとエラスチンといわゆる基底物質とから構成され、これら成分は線維芽細胞によって合成される。白血球、肥満細胞又は組織マクロファージ (tissue macrophage) もまたその内部に見出される。更に、真皮には血管と神経線維も存在している。

【0003】 表皮は平均100μm厚の落屑性多層状上皮であり、通常、表皮胚芽層を構成するケラチノサイトの基底層と、胚芽細胞上に配された数層の多面細胞からなるいわゆる有棘細胞層と、はっきりした細胞質封入体、ケラトヒアリン顆粒を含む平坦細胞からなるいわゆる顆粒層と、最後に、角質細胞 (コルネオサイト: corn eocytes) として知られている分化の最終段階のケラチノサイトからなる角質層 (horny layer又はstratum corneum) として知られている最上層とに分けられる。角質細胞はケラチノサイト由来の無核で乾燥化した細胞である。これら角質細胞が重なって、とりわけ表皮の障壁機能を果たしている角質層を構成している。

【0004】 表皮の分化は、連続的で制御された成熟過程に従っており、基底層のケラチノサイトが移入しながら転換され、完全に角化して死亡した細胞である角質細胞が形成される。この分化は、一定厚を維持して表皮のホメオスタシスを確実に保つ完全に調和した現象の結果である。これは、分化過程に入る細胞の数と落屑細胞の数の調節を経る。正常な落屑過程では、表面に最も近い角質細胞のみが表皮表面から剥離する。

【0005】 時間生物学的老化においては、表皮の厚みが薄くなることが知られている。基底層の細胞分裂数は減少する。角質細胞の再生時間も長くなる。これら細胞の成熟は不完全で、もはや角質化によりなめらかで均質な角質層は形成されない。日光に長くさらされたり繰返しさらされると、表皮に非常に似通った結果が生じることもまた知られている。これは光誘発性の加齢である。更に、例えば魚鱗癬のようなある種の病気の場合も、細

胞増殖の欠如によるダメージを皮膚が被ることが知られている。

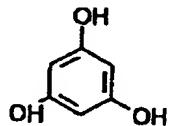
【0006】 更に、閉経期になると皮膚の加齢が促進され、皮膚の厚みが薄くなつて、女性は、皮膚に突張感が生じ、また「乾燥肌」の外観、実際には乾燥症の外観を呈すると不満を言つことも知られている。また、閉経期に関連するホルモンの欠乏に伴い、全般に細胞代謝が遅延化することが知られており、これから女性が経験する影響は特にケラチノサイトの増殖の減少に関係しているとやはり思われる。よつて、細胞増殖、特に表皮細胞の増殖を容易にする手段が必要とされていることが分かる。これは、このような手段により表皮の再生が容易になり、皮膚の若々しい外観を回復することができるためである。このような製品が瘢痕形成の場合にいかに有用であるかも評価される。

【0007】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】 本出願人は、驚くべきことに、また予期しないことに、フロログルシノール又はその誘導体が、正常なヒトのケラチノサイトの増殖を誘発する性質を有していることを見出した。

【0008】 フロログルシノール、すなわち1, 3, 5-トリヒドロキシベンゼンは、次の式：

【化1】



に相当するものである。これは、例えばユーカリゴム (Eucalyptus kino) 又はアカシア属アラビカ種 (Acacia arabica) 等の植物抽出物中に存在する。

【0009】 フロログルシノール誘導体とは、「天然物辞典 (Dictionary of Natural Products) · CD-ROM版」 [チャップマン・アンド・ホール (1997)、ロンドン] に記載されているもの、例えば1, 3, 5-トリメトキシベンゼン、1, 3, 5-トリエトキシベンゼン、3, 5-ジメトキシフェノール又はタキシカチゲニン (taxicatigenin)、5-メトキシ-1, 3-ベンゼンジオール又はフラメノール (flamenol)、3-ヒドロキシ-5-メトキシフェノール、1, 3, 5-トリフエノキシベンゼン、トリベンジル-O-β-グルコピラノシド又はフロリン (phlorin)、又はタキシカチゲニン (taxicatigenin) 又はジメトキシフェニル-O-β-グルコピラノシド、もしくは「高等植物の有機成分 (The organic constituents of higher plants)」 [ティ・ロビンソン (T. Robinson)、1983、コーダス・プレス (Corduss Press)、ノース・アマースト (North Amers t.)] に記載されているもの、例えばアングスチオ (angustione)、タスマノン (tasmanone)、α-コシン (kosin)、アスピジノール (aspidinol)、フルボン

(hulupon)、オイゲノン (eugenone)、レプトスペルモン (leptospermone)、フェリシチン (felicitin)、セロプテン (ceroptene)、フムロン、ルプロン (lupulon)、デサスピジン (desaspidin) 又はフロログルシノールの互変異性体 (環状トリケトン) を意味するものと理解される。

【0010】これらの誘導体は、非常に多種の植物中に存在し、常法により抽出することができる。例えば、イノモトソウ科 [アスニディウム (Asnidium)]、キャナビナセア科 (Cannabaceae) [ヒュムラス・ルプラス (Humulus lupulus)] 又はフトモモ科 [ユーグェニア・キャリオフィラータ (Eugenia caryophyllata)、ユーカリプタス・リストドーニ (Eucalyptus risdoni)] の植物が挙げられる。

【0011】従来においては、フロログルシノール又はその誘導体は、光合成の電子輸送の阻害剤、発ガン促進の阻害剤、光リン酸化の阻害剤又はアラキドン酸代謝の阻害剤として知られている。また、それらは抗寄生虫剤、抗痙攣剤、殺虫剤、殺菌剤、又は特に組織染色に使用される着色料である。

【0012】本出願人が知る限りでは、フロログルシノール又はその誘導体がケラチノサイトの増殖を刺激することは、これまで全く開示されていない。よって、本発明の主題は、化粧品的に許容可能な媒体中に有効量のフロログルシノール又はその誘導体の少なくとも1つを含有せしめた化粧料にある。

【0013】本発明において、フロログルシノール又はその誘導体は、天然のものでも合成由来のものでもよい。天然由来のものとは、天然の状態で存在する植物物質から調製されたフロログルシノール又はその誘導体であることを意味するものと理解される。合成由来のものとは、化学合成又は生物工学により調製されたフロログルシノール又はその誘導体であることを意味するものと理解される。よって、以下この明細書中において、フロログルシノールという用語は、天然又は合成由来の精製されたフロログルシノール又はその精製された誘導体、もしくはこれらを含有するいかなる調製物をも示すものと理解される。

【0014】フロログルシノール又は1, 3, 5-トリメトキシベンゼンが、本発明で好ましく使用される。もちろん、本発明においては、フロログルシノール又はその誘導体を単独でも (複数種の) 混合物として使用しても構わない。

【0015】上でみたように、時間生物学的及び/又は光誘発性の加齢 (老化) において、表皮のサイズは、主として、基底層の細胞分裂数の減少と角質細胞の再生時間の長期化の影響で減少する。よって、本発明の一つの目的は、化粧品的に許容可能な媒体中に有効量のフロログルシノール又はその誘導体の一つを含有する、皮膚のケラチノサイトの増殖を刺激することを意図した化粧料

を提供することにある。

【0016】本発明の他の主題事項は、化粧品的に許容可能な媒体中に有効量のフロログルシノール又はその誘導体の一つを含有する、時間生物学及び/又は光誘発性の加齢に抗することを意図した化粧料にある。また、本発明の更なる主題事項は、化粧品的に許容可能な媒体中に有効量のフロログルシノール又はその誘導体の一つを含有する、瘢痕形成を刺激することを意図した化粧料にある。

【0017】最後に、本発明の主題は、化粧品的に許容可能な媒体中に有効量のフロログルシノール又はその誘導体の一つを含有する、皮膚に対する更年期又は閉経期の影響に抗することを意図した化粧料にある。化粧品的に許容可能な媒体とは、皮膚、頭皮、粘膜、爪及び毛髪と融和性のある媒体を意味するものと理解される。

【0018】本発明において使用可能なフロログルシノール等の量は、明らかに所望する効果に依存するが、ケラチノサイトの増殖を刺激するのに効果的な量でなくてはならない。具体例として、本発明において使用可能なフロログルシノール又はその誘導体の量は、化粧料の全重量に対して0.0001%~5%、好ましくは0.01%~2%の範囲内にある。

【0019】皮膚はケラチノサイト以外の多くの成分からなるため、本発明のフロログルシノール又はその誘導体の一つを使用する場合、例えばコラーゲン及び/又は脂質のようなこれら他の成分の合成を同時に促進させることができ有利である。よって、本発明の主題事項は、化粧品的に許容可能な媒体中に、フロログルシノール又はその誘導体の一つと、コラーゲンの合成及び/又は脂質の合成を刺激する少なくとも1つの他の生成物を含有する化粧料にもある。

【0020】この点に關し、コラーゲンの合成及び/又は脂質の合成を刺激する生成物として、植物ホルモン、例えばオーキシン、又は植物由来の化合物、例えばケイ皮酸を挙げることができる。よって、本発明の化粧料は、フロログルシノール又はその誘導体の一つに加えて、ケイ皮酸又はその誘導体及び/又は植物ホルモン、特に、インドール酢酸 (IAA)、4-クロロインドール-3-酢酸 (4-C1-IAA)、フェニル酢酸 (PAA)、インドール-3-酢酸 (IBA)、2, 4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2, 4-D)、 α -ナフタレン酢酸 (α -NAA)、 β -ナフトキシ酢酸、インドールエタノール (indoleethanol)、インドールアセトアルデヒド (indoleacetaldehyde) 及びインドールアセトニトリル (indoleacetonitrile) から選択されるオーキシンを含有してもよい。好ましくは、本発明の化粧料は、フロログルシノール又はその誘導体の一つと、ケイ皮酸及び/又は β -ナフトキシ酢酸を含有する。

【0021】コラーゲンの合成を刺激する生成物として、ビタミンCとその誘導体が挙げられる。本発明の化

粧料において、脂質及び／又はコラーゲンの合成を刺激する生成物は、化粧料の全重量に対して $10^{-6}\% \sim 10\%$ 、好ましくは $10^{-3}\% \sim 5\%$ の量とすることができます。

【0022】更に、本発明の主題事項は、有効量のフロログルシノール又はその誘導体の化粧料への使用において、フロログルシノール又は化粧料がケラチノサイトの増殖を刺激し、ひいては皮膚の再生を促進させることを意図したものである使用にある。同様に、本発明の側面の一つは、有効量のフロログルシノール又はその誘導体の化粧料への使用において、フロログルシノール又は化粧料が時間生物学的及び／又は光誘発性の加齢に抗することを意図したものである使用にある。

【0023】他の側面として、本発明の主題は、有効量のフロログルシノール又はその誘導体の化粧料への使用において、フロログルシノール又は化粧料が瘢痕形成を促進させることを意図したものである使用にある。また他の側面として、本発明の主題は、有効量のフロログルシノール又はその誘導体の化粧料への使用において、フロログルシノール又は化粧料が皮膚に対する閉経期の影響、特に、ケラチノサイトの増殖における閉経期の影響に抗することを意図したものである使用にある。

【0024】本発明の化粧料が化粧品的に許容可能なビヒクル（媒体）を含有することは明らかであり、局所適用に対して通常使用される全ての製薬的投与形態、特に水性、水性アルコール又は油性の溶液、水中油型又は油中水型又は複エマルション、水性又は油性のゲル、固体状、ペースト状又は液状の無水生成物、又はポリマー微小（ナノ）粒子、例えばナノスフェア及びナノカプセル、より好ましくはイオン性及び／又は非イオン性の脂質小胞体であってよい小球体を使用して水相に油を分散させたものとして提供することができる。

【0025】この化粧料は、多かれ少なかれ流動的なものあり得、白色又は有色のクリーム、軟膏、ミルク、ローション、漿液、ペースト又はフォームの外観を有するものであってもよい。また、必要に応じてエアゾールの形態で皮膚に適用することもできる。更に、固体状の形態、例えば棒状の形態で提供することもできる。また更に、手入れ用品、クレンジング用品、メークアップ用品又は単なる脱臭用品としてさえ使用することもできる。

【0026】また、知られている方法で、本発明の化粧料は、化粧品及び皮膚科学の分野で通常のアジュバント、例えば、親水性又は親油性のゲル化剤、親水性又は親油性の活性成分、防腐剤、酸化防止剤、溶媒、香料、フィラー、スクリーン剤、顔料、キレート剤、臭気吸収剤及び着色物質を更に含有してもよい。これら種々のアジュバントの量は、考慮される分野において、従来より使用されている量、例えば、化粧料の全重量に対して $0.01\% \sim 20\%$ である。これらのアジュバントは、

その性質により、脂肪相、水性相、脂質小胞体及び／又はナノ粒子に取り込まれる。

【0027】本発明の化粧料がエマルションである場合、脂肪相の割合は、化粧料の全重量に対して $5\sim 80$ 重量%、好ましくは $5\sim 50$ 重量%である。エマルションの形態の化粧料に使用される油、乳化剤及び共乳化剤は、考慮される分野で従来より使用されているものから選択される。乳化剤及び共乳化剤は、化粧料中に、化粧料の全重量に対して $0.3\sim 30$ 重量%、好ましくは $0.5\sim 20$ 重量%の範囲の割合で存在する。

【0028】本発明において使用可能な油としては、鉛物性油、植物性油（アブリコット油、ヒマワリ油）、動物性油、合成油、シリコーン油及びフッ化油（ペルフルオロポリエーテル）を挙げることができる。また脂肪物質としては、脂肪アルコール（セチルアルコール）、脂肪酸又はロウ（ミツロウ）を使用することもできる。

【0029】本発明において使用可能な乳化剤及び共乳化剤としては、ポリエチレングリコールと脂肪酸のエステル、例えばPEG-40ステアラート又はPEG-100ステアラート、又はポリオールと脂肪酸のエステル、例えばステアリン酸グリセリル及びトリステアリン酸ソルビタンを挙げることができる。

【0030】親水性のゲル化剤としては、特に、カルボキシビニルポリマー類（カーボマー：carbomer）、アクリルコポリマー類、例えば、アクリラート／アクリル酸アルキルのコポリマー類、ポリアクリルアミド類、多糖類、天然ガム類及びクレー類を挙げることができ、また、親油性のゲル化剤としては、変性クレー類、例えば、ペントーン類、脂肪酸の金属塩、疎水性シリカ及びポリエチレンを挙げることができる。

【0031】化粧料は、他の親水性の活性成分、例えば、タンパク質又はタンパク質の加水分解物、アミノ酸、多価アルコール、尿素、アラントイン、糖類及び糖類誘導体、水溶性ビタミン類、植物抽出物及びヒドロキシ酸を含有してもよい。親油性の活性剤としては、レチノール（ビタミンA）及びその誘導体、トコフェロール（ビタミンE）及びその誘導体、必須脂肪酸、セラミド類、精油又はサリチル酸及びその誘導体を使用することができる。

【0032】また、

- 植物ホルモン；
- 抗菌剤、例えばマクロライド、ピラノシド及びテトラサイクリン、特にエリスロマイシン；
- カルシウム拮抗剤、例えばペラバミル及びジルチアゼム；
- OH基捕捉剤、例えばジメチルスルホキシド；
- 例えばアヤメ科又は大豆の抽出物のような植物抽出物で、よってイソフラボン類を含有等しうるもの；
- 特に細菌抽出物を含む微生物抽出物、例えば非光合系状菌のもの；

から選択される化合物を、フロログルシノール又はその誘導体の一つと組み合わせて本発明の組成物に使用することもできる。

【0033】更に、上述の例挙に、他の化合物、例えばカリウムチャンネルオープナー、例えばジアゾキシド及びミノキシジル、スピロキサゾン(spiroxazole)、リン脂質、例えばレシチン、リノール酸及びリノレン酸、サリチル酸及び仏国特許第2581542号に開示されている誘導体、例えばベンゼン環の5位に2~12の炭素原子を有するアルカノイル基を担持するサリチル酸誘導体、ヒドロキシカルボン酸又はケトカルボン酸及びそれらの対応エステル類、ラクトン類及びその塩類、アントラリン、カロテノイド、エイコサテトラエン酸及びエイコサトリエン酸又はそれらのエステル類及びアミド類、又はビタミンD及びその誘導体を加えることもできる。

【0034】本発明においては、特に皮膚病の予防及び/又は治療を意図した他の活性剤と、フロログルシノール又はその誘導体の一つとを組み合わせることもできる。このような活性剤としては、例えば: - 皮膚の色素沈着及び/又は増殖及び/又は分化を変調する薬剤、例えば、レチノイン酸及びその異性体、レチノール及びそのエステル類、ビタミンD及びその誘導体、エストロゲン類、例えば、エストラジオール、コウジ酸又はヒドロキノン；

- 皮膚及び/又は粘膜への細菌付着を調節する薬剤、例えばハチミツ、特にアカシアのハチミツ、及び所定の糖誘導体；

- 駆虫剤、特に、メトロニダゾール、クロタミトン又はピレスロイド類；

- 抗真菌剤、特に、イミダゾール類に属する化合物、例えば、エコナゾール、ケトコナゾール又はミコナゾール又はそれらの塩類、ポリエン化合物、例えばアンホテリシンB、アリルアミン類の化合物、例えばテルビナフィン、又はオクトピロックス(octopirox)；

- 抗ウイルス剤、例えばアシクロビル；

- ステロイド系の抗炎症剤、例えば、ヒドロコルチゾン、吉草酸ベタメタゾン又はプロピオン酸クロベタゾール、又は非ステロイド系の抗炎症剤、例えば、イブプロフェン及びその塩類、ジクロフェナク及びその塩類、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、又はグルシルレチン酸；

- 麻酔剤、例えば、塩酸リドカイン及びその誘導体；

- 止痒剤、例えば、テナルジン、トリメプラジン又はシプロヘプタジン；

- 角質溶解剤、例えば α -及び β -ヒドロキシカルボン酸、又は β -ケトカルボン酸、それらの塩類、アミド類又はエステル類、特に、ヒドロキシ酸、例えば、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、クエン酸、及び一般に果実酸類及び5-(n-オクタノイル)サリチル酸；

- 抗フリーラジカル剤、例えば α -トコフェロール又はそのエステル類、スーパーオキシドージスマターゼ、ある種の金属キレート剤又はアスコルビン酸及びそのエステル類；

- 抗脂漏剤、例えば、プロゲステロン；

- 抗フケ剤、例えば、オクトピロックス又はジンクピリチオン；

- 抗ざ瘡剤、例えば、レチノイン酸又は過酸化ベンゾイル；

10 - サブスタンスP、CGRP又はプラジキニンのアンタゴニストもしくはNO

- シンターゼインヒビター、敏感肌の治療に活性があり、特に化粧料中に存在し得る刺激性化合物に対して抗刺激効果を示すとされている化合物等の物質、を挙げることができる。

【0035】したがって、本発明の他の主題事項は、有効量のフロログルシノール又はその誘導体の一つと、抗菌剤、駆虫剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、止痒剤、麻酔剤、角質溶解剤、抗フリーラジカル剤、抗脂漏剤、抗フケ剤、抗ざ瘡剤、皮膚の色素沈着及び/又は増殖及び/又は分化を調節する薬剤、サブスタンスP、CGRP又はプラジキニンアンタゴニスト又はNO-シンターゼインヒビターから選択される少なくとも1つの薬剤を更に含有する化粧料に関する。

【0036】活性剤として、特に、保湿剤、例えばポリオール(例えばグリセロール)、ビタミン類(例えばD-パンテノール)、抗炎症剤、鎮静剤(soothing agents)(アラントイン、ヤグルマソウ水)、UVA及びUVB遮蔽剤、艶消し剤[例えば、信越からKSG(登録商標)の名称で販売されている部分的に架橋したポリジメチルオルガノシロキサン]及びそれらの混合物を使用することもできる。

【0037】また、抗シワ活性成分、特に、緊張化製品(tensioning products)、例えば植物タンパク質及びその加水分解物、特にLSN社からエレセリル(Eleser yl)(登録商標)の名称で販売されている大豆タンパク抽出物、又はシラップ社(Silab)からレダクチン(Reductive) (登録商標)の名称で販売されているオート麦誘導体を更に添加することもできる。

【0038】もちろん、フロログルシノール又はその誘導体の一つを、ケラチノサイトの増殖を刺激することを意図した化粧品用及び/又は製薬用組成物、特に皮膚科学的組成物に使用することもできる。

【0039】

【実施例】本発明の他の特徴及び利点は、例証するものであって限定するものではない以下の実施例により明らかになるであろう。なお、以下又は上述において、特に他の定義をしている場合を除いて、割合は重量パーセントである。

実施例1: 単層で培養された正常なヒトのケラチノサイ

11

トの増殖に対する1, 3, 5-トリメトキシベンゼンの効果の試験：

装置及び方法：

細胞

生成物を、KGM培地【クローンティクス (Clonetic s) 社から販売されている漿液フリーとされている培地】で培養された第2継代の正常なヒトのケラチノサイトについてテストした。濃度範囲は 10^{-4} M~ 10^{-7} Mである。生成物を2つの異なるプレートで2回テストした。

【0040】対照

$250\text{ng}/\text{ml}$ のエピネフリンを増殖の正の対照として使用した。

【0041】生成物の溶解：生成物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した。 1×10^{-2} Mの母液をDMSO中で調製した。続いてKGMにおいて希釈を行った。ケラチノサイトを 6000 細胞/ cm^2 接種した。24時間培養した後、生成物を72時間細胞に適用した。48時間処理した後、培地を取り換えた。

【0042】Br d Uテスト：

Br d Uキット【ベーリンガー・マンハイム (Boehringer Mannheim)】

処理2日目に、チミジン類似体 (Br d U) を培地に一晩添加した。この類似体により、DNA合成中の細胞を標識することができる。処理3日目に、Br d Uが導入された細胞を抗Br d U抗体で同定した。

【0043】アラマーブルー (Alamar Blue) テスト：アラマーブルーは細胞の代謝活性度を測定するものである。細胞の代謝活性により培地は還元されるが、これは培地が青からピンクに変化することに反映される。処理*30

組成物1

ミツロウ	1. 5%
アプリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%
香料	0. 4%
トリメトキシベンゼン	0. 01%
キサンタン	0. 5%
シクロペニタジメチルシロキサン	5. 0%
滅菌した脱塩水	69. 29%
スクロース-モノー及びジパルミタート/ステアラート	3. 0%
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0%
ステアリン酸	1. 0%
セチルアルコール	3. 0%

【0047】

組成物2

ミツロウ	1. 5%
アプリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%
香料	0. 4%

* 3日目、細胞をKGMにおいて1/10に希釈したアラマーブルーに接触させた。細胞を6時間インキュベートし、培養上澄み液の光学密度 (O.D.) を直接測定した。

【0044】結果：各々の生成物について、評点（表を参照）は、エピネフリン（増殖の正の対照）に対して得られた結果の関数とする。

【表1】

OD値	評点
生成物>エピネフリン	3
生成物=エピネフリン	2
対照培養体<生成物<エピネフリン	1
生成物=対照培養体	0
生成物<対照培養体	-1

【0045】1) 生成物の細胞毒性（アラマーブルーによるテスト）： 10^{-5} M~ 10^{-7} Mでは、明白な細胞毒による影響は見られなかった。

2) 1, 3, 5-トリメトキシベンゼンの増殖効果：1, 3, 5-トリメトキシベンゼンにより、 10^{-5} Mでケラチノサイトの増殖が誘発された。

結論：フロログルシノールは、評点1を有する単層としての、正常なヒトのケラチノサイトの増殖を誘発した。

【0046】実施例2：本発明の組成物の具体例これらの組成物は化粧品又は製薬においてよく使用される常套的技術により得られた。

13

トリメトキシベンゼン	0. 01%
ケイ皮酸	0. 01%
キサンタン	0. 5%
シクロペンタジメチルシロキサン	5. 0%
滅菌した脱塩水	69. 28%
スクロース-モノー及びジパルミタート／	3. 0%
ステアラート	
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0%
ステアリン酸	1. 0%
セチルアルコール	3. 0%

【0048】

組成物3

ミツロウ	1. 5%
アブリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%
香料	0. 4%
トリメトキシベンゼン	0. 01%
ケイ皮酸	0. 01%
β-ナフトキシ酢酸	0. 01%
キサンタン	0. 5%
シクロペンタジメチルシロキサン	5. 0%
滅菌した脱塩水	69. 27%
スクロース-モノー及びジパルミタート／	3. 0%
ステアラート	
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0%
ステアリン酸	1. 0%
セチルアルコール	3. 0%

【0049】

組成物4

ミツロウ	1. 5%
アブリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%
香料	0. 4%
フロログルシノール	0. 01%
キサンタン	0. 5%
シクロペンタジメチルシロキサン	5. 0%
滅菌した脱塩水	69. 29%
スクロース-モノー及びジパルミタート／	3. 0%
ステアラート	
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0%
ステアリン酸	1. 0%
セチルアルコール	3. 0%

【0050】

組成物5

ミツロウ	1. 5%
アブリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%
香料	0. 4%
フロログルシノール	0. 01%
ケイ皮酸	0. 01%

14

キサンタン	0. 5%
シクロペントジメチルシロキサン	5. 0%
滅菌した脱塩水	69. 28%
スクロース-モノー及びジパルミタート／	3. 0%
ステアラート	
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0%
ステアリン酸	1. 0%
セチルアルコール	3. 0%

【0051】

組成物6

ミツロウ	1. 5%
アブリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%
香料	0. 4%
フロログルシノール	0. 01%
ケイ皮酸	0. 01%
β-ナフトキシ酢酸	0. 01%
キサンタン	0. 5%
シクロペントジメチルシロキサン	5. 0%
滅菌した脱塩水	69. 27%
スクロース-モノー及びジパルミタート／	3. 0%
ステアラート	
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0%
ステアリン酸	1. 0%
セチルアルコール	3. 0%

【0052】

組成物7

ミツロウ	1. 5%
アブリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%
香料	0. 4%
レブトスペルモン	0. 01%
ケイ皮酸	0. 01%
β-ナフトキシ酢酸	0. 01%
キサンタン	0. 5%
シクロペントジメチルシロキサン	5. 0%
滅菌した脱塩水	69. 27%
スクロース-モノー及びジパルミタート／	3. 0%
ステアラート	
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0%
ステアリン酸	1. 0%
セチルアルコール	3. 0%

【0053】

組成物8

ミツロウ	1. 5%
アブリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%
香料	0. 4%
オイゲノン	0. 01%
ケイ皮酸	0. 01%

15

β-ナフトキシ酢酸	0. 01%
キサンタン	0. 5%
シクロベンタジメチルシロキサン	5. 0%
滅菌した脱塩水	69. 27%
スクロース-モノー及びジパルミタート／	3. 0%
ステアラート	
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0%
ステアリン酸	1. 0%
セチルアルコール	3. 0%

【0054】

10

組成物9

ミツロウ	1. 5%
アブリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%
香料	0. 4%
フムロン	0. 01%
ケイ皮酸	0. 01%
β-ナフトキシ酢酸	0. 01%
キサンタン	0. 5%
シクロベンタジメチルシロキサン	5. 0%
滅菌した脱塩水	69. 27%
スクロース-モノー及びジパルミタート／	3. 0%
ステアラート	
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0%
ステアリン酸	1. 0%
セチルアルコール	3. 0%

【0055】

組成物10

ミツロウ	1. 5%
アブリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%
香料	0. 4%
フルポン	0. 01%
ケイ皮酸	0. 01%
β-ナフトキシ酢酸	0. 01%
キサンタン	0. 5%
シクロベンタジメチルシロキサン	5. 0%
滅菌した脱塩水	69. 27%
スクロース-モノー及びジパルミタート／	3. 0%
ステアラート	
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0%
ステアリン酸	1. 0%
セチルアルコール	3. 0%

【0056】

組成物11

ミツロウ	1. 5%
アブリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%
香料	0. 4%
セロブテン	0. 01%

16

ケイ皮酸	0. 01%
β-ナフトキシ酢酸	0. 01%
キサンタン	0. 5%
シクロペンタジメチルシロキサン	5. 0%
滅菌した脱塩水	68. 77%
スクロース-モノー及びジパルミタート／	3. 0%
ステアラート	
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0%
ステアリン酸	1. 0%
セチルアルコール	3. 0%
大豆抽出物	0. 5%

【0057】

組成物12

ミツロウ	1. 5%
アブリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%
香料	0. 4%
アスピジノール	0. 01%
ケイ皮酸	0. 01%
β-ナフトキシ酢酸	0. 01%
キサンタン	0. 5%
シクロペンタジメチルシロキサン	5. 0%
滅菌した脱塩水	69. 27%
スクロース-モノー及びジパルミタート／	3. 0%
ステアラート	
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0%
ステアリン酸	1. 0%
セチルアルコール	3. 0%

【0058】

組成物13

ミツロウ	1. 5%
アブリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%
香料	0. 4%
タスマノン	0. 01%
ケイ皮酸	0. 01%
β-ナフトキシ酢酸	0. 01%
キサンタン	0. 5%
シクロペンタジメチルシロキサン	5. 0%
滅菌した脱塩水	69. 27%
スクロース-モノー及びジパルミタート／	3. 0%
ステアラート	
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0%
ステアリン酸	1. 0%
セチルアルコール	3. 0%

【0059】

組成物14

ミツロウ	1. 5%
アブリコット核油	13. 0%
防腐剤	0. 3%

香料	0. 4 %
アングスチオン	0. 01 %
ケイ皮酸	0. 01 %
β -ナフトキシ酢酸	0. 01 %
キサンタン	0. 5 %
シクロペンタジメチルシロキサン	5. 0 %
滅菌した脱塩水	69. 27 %
スクロースモノー及びジパルミタート／ ステアラート	3. 0 %
セスキステアリン酸メチルグルコシド	3. 0 %
ステアリン酸	1. 0 %
セチルアルコール	3. 0 %